

# TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO

<i>Autor</i>	Dr. Fernando F. González Castillo
<i>Servicio</i>	Trasplante
<i>Participan</i>	Gastroenterología, Anestesia, Unidad de Cuidados Intensivos, Medicina Interna, Laboratorio Clínico, Banco de Sangre, Imagenología, Psicología, Nefrología, Cardiología

## INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático ortotópico (THO) consiste en la extirpación de un hígado enfermo y su sustitución, en la misma localización anatómica, por un hígado sano, procedente de un donante de cadáver o vivo.

Los primeros intentos experimentales de trasplante hepático (TH) tuvieron lugar en la década del 50 del pasado siglo, y el primero en humanos fue realizado en 1963 por *Thomas Starzl*. En contraste con los primeros resultados poco favorables, en las dos últimas décadas el número de pacientes trasplantados y los índices de supervivencia han aumentado progresivamente, debido sin duda al perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y anestésicas, a la mejor selección de receptores y donantes, y al uso de antimicrobianos e inmunosupresores más efectivos, entre otros factores.

El TH se ha establecido como el tratamiento de elección en pacientes con enfermedades hepáticas agudas y crónicas terminales, que antes estaban condenados a morir en meses o años, y que ahora tienen la oportunidad de extender su supervivencia con una buena calidad de vida.

En Cuba se reportaron 963 defunciones en el año 2002 por cirrosis hepática y otras enfermedades crónicas del hígado, lo que representa una tasa de 8,5 por cada 100 000 habitantes. Esta cifra ubica a este grupo de enfermedades como la décima causa de muerte en nuestro país, lo cual justifica la creación de un programa de TH en nuestro centro con el objetivo de ofrecer una alternativa terapéutica para este grupo importante de pacientes.

El presente protocolo clínico pretende definir los principales aspectos del Programa de TH del Servicio de Trasplantes del Hospital Hermanos Ameijeiras, relacionados con sus criterios de inclusión y sus contraindicaciones, las particularidades de la decisión del momento idóneo para el trasplante según la patología de base, los estudios incluidos en la valoración del receptor, la conducta a seguir ante el paciente en lista de espera y sus complicaciones, así como la actuación desde el punto de vista clínico una vez realizado el TH, inicialmente en cuidados intensivos, y luego en la sala de trasplantes. Incluimos además todos los aspectos

relacionados a largo plazo con los pacientes trasplantados, así como la conducta ante sus complicaciones, y los protocolos especiales para enfermedades de base específicas (hepatitis viral, hepatocarcinoma, etc.).

Para la elaboración de este documento hemos utilizado la evidencia médica disponible en la literatura científica actualizada, así como la experiencia de grupos internacionales (Grupos de TH del Hospital Juan Canalejo, Coruña, España y del Hospital General Gregorio Marañón, Madrid, España), y del Grupo de TH del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de nuestro país, que han asesorado y colaborado con nuestro servicio.

## OBJETIVOS

- Establecer las indicaciones de TH y sus contraindicaciones absolutas y relativas.
- Aplicar los diferentes criterios e índices pronósticos para la valoración de los receptores según la hepatopatía de base y establecer los estudios necesarios para decidir su inclusión en la lista de espera de acuerdo a los criterios establecidos y definir la conducta ante complicaciones previas al trasplante.
- Realizar los estudios necesarios en el donante para permitir la liberación del órgano.
- Aplicar la terapéutica inmunosupresora en los pacientes trasplantados, y tratar adecuadamente el rechazo de presentarse este y aplicar las medidas generales y terapéuticas necesarias para la profilaxis y la resolución de las infecciones.
- Realizar un seguimiento específico de cada paciente trasplantado que permita la prevención y la actuación ante las complicaciones que se presenten y favorecer su adiestramiento en el uso de sus medicamentos y en las precauciones a seguir para evitar complicaciones.

## DESARROLLO

### Indicaciones

#### *Cirrosis hepática*

- Alcohólica, Biliar primaria (CBP), Biliar secundaria, Colangitis esclerosante primaria (CEP), Atresia biliar, Fibrosis quística, Post hepatitis, Criptogenética

#### *Enfermedades metabólicas y hereditarias*

- Enfermedad de Wilson, Déficit de alfa-1-antitripsina, Hemocromatosis, Fibrosis hepática congénita, Colestasis familiar, Hipercolesterolemia familiar, Atresias biliares y otras enfermedades de la edad pediátrica

### ***Hepatitis crónicas avanzadas o con cirrosis establecida***

- Hepatitis C, Hepatitis B (DNA VHB negativo), Hepatitis tóxicas, Hepatitis autoinmune

### ***Neoplasias hepáticas no resecables***

- Hepatocarcinoma no metastático (< 5 cm), Tumores hepáticos benignos, Metástasis: tumor carcinoide

### ***Insuficiencia hepática aguda***

- Hepatitis viral (A, B, C, no A-no B), Criptogénica
- Drogas (paracetamol, halotano, otros), Inducida por toxinas, Enfermedad de Wilson fulminante, Vasculares

### ***Trastornos vasculares***

- Síndrome de Budd Chiari, Enfermedad venoclusiva

### ***Retrasplante hepático***

- Disfunción primaria del injerto, Dificultades técnicas, Rechazo refractario a inmunosupresión, Recidiva de enfermedad primaria

## **Contraindicaciones**

### ***Contraindicaciones absolutas***

*(En estos casos el trasplante no debe considerarse una opción terapéutica)*

- CH virus B con DNA (+) no respondedor a Lamivudina u otro tratamiento antiviral.
- Enfermedad maligna extrahepática no controlada (no menos de 2 años desde el momento teórico de la curación).
- Metástasis de tumor extrahepático (excepto tumor carcinoide sin otras metástasis.
- Carcinoma hepatocelular metastásico, o con infiltración vascular, incluyendo trombosis de la vena porta por invasión tumoral.
- Infección extrahepática no controlada.
- Enfermedad sistémica severa (renal, cardíaca, pulmonar) no corregible con el TH.
- Daño cerebral no reversible.
- Uso de alcohol o drogas activo.
- Infección VIH-SIDA

### ***Contraindicaciones relativas***

*(La indicación de trasplante debe ser considerada particularmente en cada caso)*

- Colangiocarcinoma.
- Carcinoma hepatocelular > 5 cm sin metástasis extrahepáticas ni invasión macrovascular
- Úlcera péptica activa, sangrado digestivo o diverticulitis.
- Pacientes mayores de 60 años.
- Trombosis del sistema venoso mesentérico con trombosis de la porta.
- Abstinencia del alcohol < 6 meses.
- Disfunción psicológica.
- Falta de apoyo familiar y social.
- Obesidad mórbida (IMC  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ )

## Valoración del receptor

### Diagnóstico clínico

- El servicio de Trasplantes recibe pacientes provenientes de los servicios de Gastroenterología, Medicina Interna y otros de nuestra institución y de otros centros. Generalmente, los pacientes poseerán el diagnóstico de su enfermedad hepática según los criterios clínicos, humorales, radiológicos e histológicos de cada una de ellas, los cuales están establecidos en los protocolos correspondientes, **y con la valoración previa de ser potenciales candidatos a TH.**
- Corresponde a nuestro servicio completar la evaluación, en los casos que lo requieran, con el fin de confirmar el diagnóstico y estadificar al paciente para decidir su inclusión en lista de espera para TH.
- A todos los pacientes se les confeccionará historia clínica y se les someterá a un examen físico riguroso, luego de lo cual se les indicarán los siguientes estudios:

### Pruebas diagnósticas

- **A todos los aspirantes a candidatos (receptores)**

<b>Hemograma</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemoglobina</li><li>• Hematocrito</li><li>• Leucograma</li><li>• Diferencial</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Velocidad sedimentación globular</li></ul>
<b>Coagulograma</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Conteo de plaquetas</li><li>• Tiempo de protrombina</li><li>• Tiempo parcial tromboplastina</li><li>• Fibrinógeno</li><li>• Factores de la coagulación II, V, VII, X</li></ul>
<b>Función pancreática</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glicemia</li></ul>
<b>Función respiratoria</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pruebas funcionales respiratorias</li><li>• Gasometría arterial (pH, paO<sub>2</sub>, paCO<sub>2</sub>, SaHb)</li><li>• TAC de senos perinasales</li></ul>
<b>Función cardiovascular</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Electrocardiograma</li><li>• Ecocardiograma</li><li>• Eco-doppler carotídeo*</li></ul>
<b>Función renal</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Creatinina</li><li>• Urea</li><li>• Ácido úrico</li><li>• Addis de 2 horas</li><li>• Proteinuria de 24 h*</li><li>• Filtrado glomerular</li></ul>

<b>Función hepática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transaminasa oxalacética</li> <li>• Transaminasa glutámico pirúvica</li> <li>• Fosfatasa alcalina</li> <li>• Gamma glutamil transpeptidasa</li> <li>• Bilirrubinas</li> </ul>
<b>Estado nutricional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteínas totales</li> <li>• Albúmina</li> <li>• Colesterol o Lipidograma*</li> <li>• Triglicéridos</li> <li>• Electroforesis proteínas *</li> <li>• Sodio y nitrógeno urinario*</li> </ul>
<b>Medio Interno</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sodio, potasio, cloro</li> <li>• Calcio y fósforo, magnesio</li> <li>• Gasometría arterial (SB, EB)</li> </ul>
<b>Serología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VDRL</li> <li>• Antígeno de superficie (AgHBs)</li> <li>• Anticuerpos vs. virus hepatitis C</li> <li>• Serología VIH</li> </ul>
<b>Imagenología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rx de tórax</li> <li>• USD abdominal-doppler hepático</li> <li>• Tomografía Axial de Abdomen</li> <li>• Densitometría ósea (DO)</li> <li>• USD mamas + Rx mamografía (M &gt; 40 años)</li> </ul>
<b>Sistema Nervioso Central</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TAC de cráneo</li> <li>• Electroencefalograma</li> </ul>
<b>Estudios endoscópicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laparoscopia/bio hepática*</li> <li>• Duodenoscopia</li> <li>• Colangiopancreatoduodenografía retrógrada Endoscópica (CPRE)*</li> <li>• Colonoscopia con biopsia de mucosa de colon*</li> </ul>
<b>Otras pruebas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alfafetoproteína</li> <li>• Citología cuello uterino y exudado vaginal (M)</li> <li>• Antígeno Específico Prostático/PSA H &gt;40 años</li> </ul>

(\*) Si se requiere

- ***En pacientes con tumor hepático primitivo***
  - ⊞ TAC de hígado contrastada en fase arterial
  - ⊞ Arteriografía hepática
  - ⊞ Resonancia Magnética (RM)
  - ⊞ Biopsia del tumor hepático
- ***Pacientes con trombosis portal o anastomosis portocava proximal***
  - ⊞ Arteriografía en fase portal para visualizar el eje esplenoportal.

## ***Interconsultas***

- Estomatología
- Maxilofacial
- Psiquiatría-Psicología (valoración del paciente y la familia)
- Nutrición
- Anestesiología
- Otras que sean requeridas (Neumología, Cardiología, Ginecología, etc.)

## ***Evaluaciones especializadas***

### ***Cardiovascular***

- ⊕ Si existe alteración de algunos de los estudios referidos (ECG, Ecocardiograma), o historia anterior de hipertensión arterial, disnea de esfuerzo, cardiopatía isquémica, el paciente será evaluado por un especialista en Cardiología, quien definirá la indicación de otros estudios (prueba de esfuerzo, coronariografía, estudios con radionúclidos, etc.), y decidirá si el paciente puede trasplantarse o no.
- ⊕ Los antecedentes de enfermedad vascular periférica sintomática (claudicación de miembros inferiores a la marcha) serán indicación de estudio del flujo arterial periférico (índice de presiones segmentarias, doppler de los vasos afectados). Una claudicación significativa confirmada en estos estudios será criterio de exclusión de TH.

### ***Pulmonar***

- ⊕ Los antecedentes de disnea de esfuerzo, tos crónica o hemoptisis sugieren la presencia de enfermedad pulmonar.
- ⊕ Si la saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>) en sangre periférica es baja, debe realizarse gasometría arterial en posición supina y de pie, con y sin O<sub>2</sub> suplementario. Una SO<sub>2</sub> baja cuando el paciente se pone de pie (ortodeoxia) sugiere síndrome hepatopulmonar. En estos casos se requiere estudio adicional con ecocardiograma contrastado con burbujas (solución salina), para comprobar la presencia de *shunts* o cortocircuitos intrapulmonares. El síndrome hepatopulmonar puede resolverse gradualmente luego del TH, aunque los casos con PO<sub>2</sub> < 50 mm Hg tienen un pronóstico muy desfavorable por complicaciones en el trans y el postoperatorio inmediato, por lo que se excluirán de lista de espera.
- ⊕ Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) serán evaluados por un especialista de Neumología, quien, de acuerdo a los resultados obtenidos en la PFR y otros estudios que indique, decidirá si es posible realizar el TH.
- ⊕ Sobre el tabaquismo: se otorgará especial énfasis a la recomendación de suspender el consumo de cigarros o tabacos, por las consecuencias que

esto puede traer para el paciente, aunque el tabaquismo no constituye una contraindicación para el TH.

- **Renal**

Muchos pacientes con insuficiencia hepática tienen insuficiencia renal concomitante, que puede obedecer a múltiples causas:

- ⊕ Daño del parénquima renal establecido, relacionado con la causa de la enfermedad hepática (hepatitis crónica por VC, fibrosis hepática congénita), o independiente de esta.
- ⊕ Uso de diuréticos, drogas nefrotóxicas, medios de contraste.
- ⊕ Hipotensión.
- ⊕ **Síndrome hepatorrenal:** trastorno complejo, en el cual se produce insuficiencia pre-renal asociada a vasoconstricción de las arteriolas intrarrenales y gran retención de sodio (Na), lo que se confirma ante el hallazgo de Na urinario bajo ( $<10$  mEq/mL), aunque este resultado puede estar falseado por el uso reciente de diuréticos. El tratamiento comprende la corrección del volumen intravascular (uso de albúmina endovenosa más diuréticos de asa. por ejemplo, albúmina humana 1 frasco EV cada 8 horas, seguido de furosemida 20-50 mg EV después de cada dosis de albúmina, midiendo diariamente la diuresis de 24 horas y el peso del paciente), restricción de Na, y de manera definitiva el TH.

Merece especial consideración en estos casos la medición de la **creatinina sérica y el filtrado glomerular**, pues la elevación de la cifra de creatinina ha sido considerada un factor de riesgo independiente de disminución de la supervivencia del paciente y el injerto post-trasplante.

En los casos con edemas e hipoalbuminemia debe pesquisarse la presencia de **proteinuria**, y no atribuir estas alteraciones únicamente al trastorno en la función de síntesis hepática.

- Si existe insuficiencia renal debido a un síndrome hepatorrenal, el paciente sólo debe recibir trasplante hepático.
- Si se asocia una enfermedad renal intrínseca avanzada, entonces debe considerarse realizar el trasplante de ambos órganos.

### **En los candidatos aceptados**

- IgM e IgG para:
  - ⊕ Citomegalovirus (CMV)
  - ⊕ Virus de Epstein Barr (EBV)
  - ⊕ Herpes virus (HV)
  - ⊕ Toxoplasma

- En los casos AgHBs positivos
  - ⊕ Determinación de ácido desoxirribonucleico virus hepatitis B mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR DNA VHB).
- En casos previamente vacunados contra VHB y de nueva vacunación
  - ⊕ Determinación de anticuerpos HBs (Ac anti HBs)
  - ⊕ Anticuerpos anticore VHB (Ac anti HBc)
- Reacción en cadena de la polimerasa para detección de ácido desoxirribonucleico virus hepatitis C (PCR RNA VHC).
- Grupo y factor
- Mantoux y esputos bacteriológico y BAAR si requeridos
- Exudado nasofaríngeo
- Urocultivo, Heces fecales
- Factor **V** y otros en pacientes con insuficiencia hepática aguda grave
- Valoración por la Trabajadora Social para definir circunstancias sociales, de vivienda, etc. que puedan interferir en la evolución post TH.

Luego de realizar los estudios mencionados, pueden establecerse algunas consideraciones:

### Clasificación

Para evaluar cada paciente con enfermedad potencialmente tributaria de trasplante hepático se siguen determinados criterios que conducen a la estadificación del caso y la consecuente decisión de trasplantar o no. Organizamos estas enfermedades en los siguientes grupos:

- A. Enfermedad hepática avanzada**
- B. Tumores**
- C. Enfermedades metabólicas**
- D. Insuficiencia hepática aguda grave**
- E. Retrasplante**

### **Enfermedad hepática avanzada**

- **Hepatocelular**
  - ⊕ Realizar la evaluación según clasificación de *Child-Pugh-Turcotte* (CPT)



Estudios	1 punto	2 puntos	3 puntos
<b>Bilirrubina</b>	< 35 $\mu\text{mol/L}$	35-53 $\mu\text{mol/L}$	> 53 $\mu\text{mol/L}$
<b>(colestásicos)</b>	< 71 $\mu\text{mol/L}$	71-119 $\mu\text{mol/L}$	> 119 $\mu\text{mol/L}$
<b>TP (seg &gt; control)</b>	1-3 seg	4-6 seg	> 6 seg
<b>Ascitis</b>	No	Ligera	Moderada
<b>Encefalopatía</b>	No	1-2	3-4
<b>Albúmina</b>	> 35 g/L	28-35 g/L	< 28 g/L
<b>Resultados</b>	<i>Estadio A</i> 5-6 pts	<i>Estadio B</i> 7-9 pts	<i>Estadio C</i> 10-15 pts

Esta clasificación es utilizada universalmente por ser sencilla y fácil de aplicar, y porque además lleva implícita una predicción del riesgo de muerte antes del trasplante en cada individuo.

Por ejemplo, puede esperarse que un paciente con CPT estadio **C** > 10 fallezca en el transcurso de un año, mientras que uno con **B** 7-9 tiene 80 % de sobrevivir 5 años, y 90 % de los clasificados en un estadio **A** sobrevivirá 5 años sin trasplantarse.

- ⊕ Por otro lado, la aparición de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), síndrome hepatorenal, hidrotórax hepático, o sangrado digestivo alto por várices tiene un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes con cirrosis. Las complicaciones de peor pronóstico dentro de las señaladas son la PBE y el síndrome hepatorenal. Se señala que menos de la mitad de los pacientes que hayan desarrollado PBE sobreviven al año, mientras que la supervivencia media entre los pacientes con síndrome hepatorenal es menor de 2 semanas.
- ⊕ Después de una extensa evaluación de todos los índices pronósticos de severidad en las enfermedades hepáticas, el Modelo para Enfermedad Hepática Terminal (**MELD** en la literatura internacional y para su uso práctico, derivado del término en inglés Model for End-Stage Liver Disease), ha sido validado retrospectivamente en varios estudios independientes, abarcando grandes poblaciones con diversas enfermedades hepáticas de variable severidad. El MELD ha demostrado poder estadificar a los pacientes según su probabilidad de fallecer en un período de tiempo determinado, independientemente de la etiología y de la aparición de las complicaciones de la hipertensión portal, como el sangrado por várices, la PBE y la encefalopatía portosistémica. Las variables necesarias para el cálculo de este índice son:
  - Bilirrubina sérica
  - Creatinina sérica

- Índice Normalizado Internacional (INR, del término en inglés International Normalized Ratio) del tiempo de protrombina.

Por lo antes expuesto, adoptamos el MELD junto a la clasificación de CPT para la evaluación y decisión de criterio de TH en los pacientes con enfermedad hepática avanzada de causa hepatocelular. El cálculo de este índice es complejo por lo que disponemos de programas creados al efecto para su rápida determinación (Anexo 1).

- ***Cirrosis de etiología etílica***

Los pacientes con cirrosis alcohólica constituyen un porcentaje importante de los candidatos potenciales a TH. Son aceptados si no existen condiciones asociadas como miocardiopatía dilatada alcohólica o afección grave del sistema nervioso, y si se ha alcanzado un período de abstinencia mayor de 6 meses, el cual es aconsejable pues durante este puede mejorar la función hepática, e incluso no llegar a requerir trasplante. Se establece como excepción, la indicación por deterioro clínico en aquellos pacientes que tienen un soporte familiar importante, son abstemios en el momento de la indicación al menos durante tres meses y tienen un informe favorable psicológico, psiquiátrico, o uno de ellos

***Factores pronósticos negativos***

- ⊕ Desórdenes psicóticos previos, inestabilidad emocional.
- ⊕ Polidrogadicto.
- ⊕ Múltiples intentos de abandono del hábito alcohólico.
- ⊕ Aislamiento social.

***Contraindicaciones absolutas***

- ⊕ Alcoholismo activo o factores de riesgo de recidiva del alcoholismo.
- ⊕ Deterioro neuropsicológico importante.
- ⊕ Existencia de enfermedades asociadas que impidan la realización del trasplante hepático.
- ⊕ Aislamiento social irrecuperable.

- ***Cirrosis de etiología viral***

- ⊕ ***Virus B***

- La indicación de TH en estos pacientes requiere la determinación del DNA del VHB para conocer su estado replicativo: ***si es positiva*** constituye contraindicación absoluta del TH ya que se produce reinfección del injerto en casi todos los casos, y la hepatitis en ellos suele evolucionar rápidamente a cirrosis.

- *Si se logra negativizar* el ADN antes del trasplante con *lamivudina* el paciente puede ser trasplantado, cuidando de que el tiempo en lista de espera sea el menor posible para evitar la aparición de escapes por mutación viral.
- En los pacientes con *ADN viral negativo pero con AgHBs positivo*, se debe realizar profilaxis con gammaglobulina hiperinmune contra el VHB, al menos durante un año después del trasplante, ya que existen reservorios extrahepáticos del VHB, desde los que puede reinfectarse el injerto (Ver acápite correspondiente a Protocolo Asistencial para hepatopatías virales, Servicio de Gastroenterología).

#### ⊞ *Virus C*

- La cirrosis secundaria a la infección crónica por el VHC es la principal indicación de TH entre las etiologías virales hasta la fecha, con independencia de la situación de replicación viral. Más de 90 % de los pacientes con viremia positiva en el momento del trasplante tienen viremia persistente después de este. El efecto del VHC en el injerto varía desde daño no aparente en biopsias seriadas, distintos grados de hepatitis, hasta fibrosis rápidamente progresiva. Aproximadamente entre el 20 y el 30 % de los receptores infectados con VHC desarrollan cirrosis dentro de los primeros 5 años de trasplantados. Además, un pequeño grupo de casos experimenta una reacción colestásica severa en los primeros 12 meses después del trasplante.
- En base a estos resultados se considera la recurrencia de la infección del VHC; varios estudios dirigidos a evaluar la respuesta al tratamiento antiviral (*interferón* y *rivabirina*) previo al trasplante, con la intención de obtener respuesta viral sostenida o al menos disminuir la carga viral, para evitar o atenuar la recidiva sobre el injerto demuestran que, en la mayoría de ellos, el tratamiento señalado es capaz de reducir la carga viral, pero al costo de efectos adversos severos en muchos pacientes, que determinan, incluso, la pérdida del criterio de trasplante por su precario estado general; de ahí que esta práctica no es aceptada aún por la mayoría de los grupos trasplantadores, incluido el nuestro.
- Adoptamos, por tanto, la siguiente conducta ante posibles candidatos con VHC positivo:
  - ✧ Confirmar la infección por VHC mediante PCR.
  - ✧ Determinar genotipo y carga viral (hasta el momento no disponible en nuestro país), lo cual permitiría evaluar el riesgo y la magnitud de la recidiva post trasplante.

- ✧ Determinar coexistencia de otros factores contribuidores a la cirrosis, como alcohol y VHB.
- ✧ Búsqueda de carcinoma hepatocelular, frecuentemente asociado al VHC (ver acápite correspondiente a tumores).
- ✧ Decidir el criterio de trasplante de acuerdo a los parámetros antes expuestos (Child-Pugh-Turcotte –CPT-, MELD).
- ✧ Evaluación adecuada del donante, pues se prefieren hígados óptimos considerando las características del receptor, aunque este aspecto continúa siendo controversial.

*Aspectos relacionados con el seguimiento post-trasplante, el manejo de la inmunosupresión, el tratamiento de la recidiva viral y la consideración del retrasplante (ver protocolo incluido para VHC).*

- **Colestásicos**

- ✚ **Cirrosis biliar primaria (CBP)**

La CBP es una enfermedad crónica del hígado, de etiología no bien precisada, caracterizada por la inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, que da lugar a un cuadro de colestasis crónica y finalmente cirrosis hepática. Las principales manifestaciones clínicas son prurito, ictericia, presencia de xantomas y xantelasmas y consecuencias de la malabsorción intestinal, tales como hipovitaminosis y osteoporosis.

La CBP es una indicación común de TH con una supervivencia de 75 % a los 5 años, claramente superior a la esperada según la historia natural de esta enfermedad; además, la mejoría de la calidad de vida es evidente.

Los indicadores de pronóstico más fidedignos en la CBP son la bilirrubina sérica y el Índice de Riesgo de la Clínica Mayo, que utiliza como variables, además de la bilirrubinemia, la albúmina sérica, el tiempo de protrombina, la presencia de edemas y la edad del paciente. Sin embargo, se ha comprobado que los modelos pronósticos de supervivencia de la Clínica Mayo tienden a sobreestimar el tiempo de muerte relacionado con la hepatopatía, y a infraestimar el relacionado con el sangrado por várices; además, el tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC), puede contribuir a un estadiaje erróneo.

En la práctica, se indica el TH si existe alguno de los siguientes criterios:

- Hiperbilirrubinemia persistente > 170 umol/L (10 mg/dL)
- Disfunción hepática (Child-Pugh-Turcotte evaluado **B** o **C**)
- Sangrado digestivo alto (SDA) por várices
- Prurito intratable
- Astenia invalidante

- Enfermedad ósea grave; osteodistrofia
- Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)

#### ⊞ *Colangitis esclerosante primaria (CEP)*

La CEP es una enfermedad hepática de etiología no bien establecida. Se caracteriza por la existencia de fenómenos inflamatorios y fibróticos del sistema biliar, tanto intra como extrahepático, que conducen a la formación de estenosis irregulares del sistema ductal, progresando hacia la obliteración biliar y la cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Puede asociarse a la existencia de enfermedad inflamatoria intestinal (que no contraindica la realización de TH, aunque debe evaluarse a profundidad mediante colonoscopia y toma de biopsias, descartando la existencia de lesión tumoral maligna del colon que sí contraindicaría el TH).

Entre 5 y 20 % de estos pacientes desarrollan colangiocarcinoma durante la evolución de su enfermedad, por lo que debe evaluarse esta posibilidad durante el estudio del candidato a receptor. En estos casos se contraindica el trasplante, ya que la supervivencia es inferior a 20 % a los 5 años.

El TH es el tratamiento de elección en la fase de cirrosis biliar e insuficiencia hepática avanzada. La repetición de los episodios de colangitis es igualmente una indicación de TH, siempre que no pueda ser resuelta mediante tratamiento endoscópico o radiológico.

La presencia de enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía abdominal previa, ascitis, elevación de la creatinina y hallazgo de tumor maligno tienen un impacto negativo en la supervivencia post trasplante.

#### ⊞ *Otras colestasis*

Aunque su frecuencia es escasa en ocasiones y con indicación del TH similar al de la CBP, puede ser por:

- Cirrosis biliar secundaria a manipulación y cirugía de la vía biliar.
- Complicaciones en el tratamiento de hidatidosis biliar, etc.
- Más infrecuente aún es la indicación por Enfermedad de Caroli.
- Otras complicaciones de la vía biliar que, dando lugar a episodios repetidos de colangitis (indicación de TH), puede desencadenar finalmente disfunción hepática grave (indicación de TH).

## **Tumores**

### • *Carcinoma hepatocelular (CHC)*

El CHC es el tumor hepático primario más frecuente en la edad adulta, y la quinta neoplasia más frecuente en el mundo (> 50 000 muertes/año). Cualquier agente causante de daño hepático y cirrosis es potencialmente oncogénico. Los más relevantes son:

- ⊕ El virus de la hepatitis B
- ⊕ El virus de la hepatitis C
- ⊕ Alcohol
- ⊕ Otras causas con menor significación estadística:
  - Depósito de hierro o cobre
  - Esteatohepatitis no alcohólica
  - Cirrosis biliar primaria.

Mientras que el CHC asociado a VHB puede desarrollarse en ausencia de cirrosis o de fibrosis hepática extensa, la aparición de este tumor asociado a VHC está precedida frecuentemente de lesión hepática significativa. El riesgo es mayor cuando la cirrosis está establecida; el sexo masculino y los valores elevados de alfa-fetoproteína son además importantes predictores.

No todos los CHC son candidatos a TH, ya que se han desarrollado terapéuticas (cirugía, ablación percutánea con radiofrecuencia o etanol, embolización, etc.) que, estando bien seleccionados los pacientes, conducen a una elevada supervivencia.

### ***Indicación de trasplante hepático***

Sin embargo el TH es tratamiento de elección para los pacientes con:

- ⊕ CHC y cirrosis Child-Pugh-Turcotte **B** o **C**.
- ⊕ Child-Pugh-Turcotte **A** con tumor no resecable o con hipertensión portal.
- ⊕ Ausencia de cirrosis pero con CHC irresecable.

### ***En todos ellos se seguirán los siguientes criterios:***

- ⊕ Tumor solitario  $\leq 5$  cm o hasta 3 nódulos  $\leq 3$  cm
- ⊕ No invasión vascular
- ⊕ No metástasis extra hepáticas
- ⊕ No diseminación ganglionar

En estos pacientes se logran supervivencias semejantes a aquellos con cirrosis avanzada sin malignidad (70 % a los 5 años) y el índice de recurrencia reportado es menor que el obtenido mediante cirugía. Esta diferencia apoyaría la elección del TH como la primera opción terapéutica en estos casos.

No obstante, nos enfrentamos al hecho de que frecuentemente el paciente debe esperar más tiempo del conveniente por la aparición de un órgano, y en este intervalo el tumor puede progresar e impedir el proceder. En estos casos adquiere especial relevancia la realización de:

- ⊕ Realizar hemograma, leucograma y coagulograma, previo a la quimioembolización del tumor y repetir los estudios al día siguiente del proceder para evaluar posible citopenia secundaria al uso del citostático.
- ⊕ Quimio embolización transarterial del tumor
  - **Doxorubicina** (Bulbos 50 mg): 60-75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.  
 Esta dosis se repetirá cuantas veces sea necesario (cada 3 a 6 meses según sea la captación de lipiodol por parte del CHC en las TAC de control realizadas) hasta el TH.  
 Luego del proceder el paciente deberá permanecer 24 horas en decúbito supino con vendaje compresivo en el sitio de abordaje arterial, con vigilancia de la temperatura y pulsos del miembro inferior. De no ocurrir sangramiento, se retirará el vendaje a las 24 horas y el paciente realizará sus actividades habituales.
- ⊕ Profilaxis de las infecciones
  - **Cefazolina** (Bbo 1 g) 1 bulbo, vía EV, cada 8 horas, iniciándose durante el proceder, y prolongar si no hay complicaciones por 24 horas.
- **Tumores primarios hepáticos no resecables**  
 Se realizará trasplante hepático en aquellos casos con las siguientes variantes histológicas y que no presenten diseminación extrahepática ni ganglionar:
  - ⊕ Carcinoma fibrolamelar
  - ⊕ Hepatoblastoma
  - ⊕ Hemangioendotelioma epiteliode
- **Colangiocarcinoma irresecable**
  - ⊕ El TH en este tumor es controversial, dados los malos resultados obtenidos por la mayoría de los grupos.
- **Metástasis de tumores neuroendocrinos**
  - ⊕ El THO debería reservarse para aquellos casos sintomáticos en que el tumor principal esté controlado por la cirugía, no exista enfermedad extrahepática y las metástasis sean sintomáticas y no respondan a otras terapéuticas médicas.
- **Tumores benignos**  
 El trasplante debe valorarse en:
  - ⊕ Tumores tan grandes o múltiples en los que la resección conlleve insuficiencia hepatocelular.
  - ⊕ Adenomatosis hepática múltiple. En situaciones avanzadas pueden desencadenar encefalopatía hepática. Además cada adenoma puede tener

riesgo de transformación maligna. La presencia de displasia puede ser considerada una indicación para el trasplante.

## **Enfermedades metabólicas**

- **Enfermedad de Wilson**

Es una enfermedad congénita, transmitida por herencia autonómica recesiva, caracterizada por la acumulación de grandes cantidades de **cobre** en el organismo, especialmente en el hígado y en el cerebro, por un déficit de su excreción. Suele manifestarse en la adolescencia, y la enfermedad hepática presenta un espectro que va desde la hepatitis crónica a la cirrosis hepática. Puede debutar excepcionalmente como una insuficiencia hepática aguda grave asociada a hemólisis intravascular.

### **Indicaciones de TH en las siguientes circunstancias:**

- ⊞ Insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) como presentación inicial de la enfermedad.
- ⊞ IHAG en pacientes compensados que han abandonado el tratamiento.
- ⊞ Cirrosis hepática descompensada.

- **Déficit de alfa<sub>1</sub>-antitripsina (A<sub>1</sub>AT)**

La A1AT es un aglicoproteína plasmática codificada por un gen situado en el cromosoma 14. Su función fisiológica más importante es la de inhibir la elastasa leucocitaria y otras serin-proteasas. Se sintetiza fundamentalmente en los hepatocitos y en menor medida en el sistema mononuclear fagocítico. La alteración estructural de la A<sub>1</sub>AT causada por el alelo Pi\*Z se asocia a menor capacidad inhibitoria de la elastasa, lo que favorece el desarrollo de enfisema pulmonar y el acúmulo intrahepatocito de la proteína anormal, lo cual causa daño hepático. En el niño esto puede originar hepatitis neonatal y cirrosis juvenil, y en el adulto se asocia a cirrosis y hepatocarcinoma.

En los pacientes con cirrosis avanzada (evaluación como en las hepatopatías parenquimatosas) se indica el trasplante hepático, prestando especial atención al desarrollo de hepatocarcinoma y a la posible coexistencia de enfisema. Tras el trasplante el receptor adquiere el fenotipo del donante y sus niveles plasmáticos de A1AT serán normales.

- **Hemocromatosis hereditaria (HH)**

La HH es un trastorno genético del metabolismo del hierro que causa sobrecarga férrica progresiva en las células parenquimatosas del hígado, páncreas, corazón y otros órganos, lo que puede conducir a insuficiencia de estos. Este trastorno debe diferenciarse de aquellos en los que se produce una sobrecarga de adquirida o secundaria de hierro. En los pacientes con cirrosis por esta causa se observa un incremento del riesgo de CHC.



Se indicara trasplante hepático cuando el paciente presente descompensación de su cirrosis o se descubra la presencia de CHC durante el seguimiento. La mortalidad post TH en los pacientes con HH es mayor que en los cirróticos de otras etiologías debido a que presentan un mayor riesgo de infecciones y disfunción cardíaca perioperatoria secundaria a la miocardiopatía hemocromatósica. Por tanto, se contraindica el TH en presencia de miocardiopatía, enfermedad microvascular diabética o ateromatosis avanzada.

### ***Insuficiencia hepática aguda grave (IHAG)***

La IHAG es un cuadro clínico agudo, de pocas semanas de evolución y sin evidencias de enfermedad hepática previa, en el curso del cual aparecen signos clínicos de encefalopatía hepática y un marcado descenso de la tasa de protrombina. Este síndrome infrecuente, de etiología diversa (viral, tóxica, drogas, metabólica), conduce a una grave insuficiencia hepatocelular y elevada mortalidad. En algunos casos no se logra precisar la causa.

El TH urgente ha modificado el pronóstico de esta afección. La supervivencia inmediata de los pacientes con IHAG sometidos a TH oscila entre 50 y 80 %, lo que representa una cifra considerablemente superior a la obtenida con la exclusiva aplicación de las medidas terapéuticas convencionales. La probabilidad de supervivencia a los 6 meses es de 80 % y a los 4 años de alrededor de 70 % en la mayoría de las series publicadas (ver PA de IHAG).

### ***Retrasplante***

Dada la escasez de órganos y la disminución tan importante en la supervivencia que los retrasplantados presentan a partir del 2º retrasplante, debe valorarse no realizar más de un retrasplante e incluso contraindicarlo en determinadas circunstancias.

#### ***Indicaciones de retrasplante***

- Fallo hepático primario (1ª semana postrasplante).
- Trombosis arterial precoz o tardía.
- Complicación técnica solucionable con el RTH.
- Complicaciones biliares sin otra alternativa terapéutica.
- Rechazo ductopénico con pérdida de conductos biliares, refractario a otra terapia de rescate (FK 506).
- Recidiva de enfermedades colestásicas.

#### ***Contraindicaciones de retrasplante***

- Recidiva VHB y del VHC (en su forma colestásica) sobre el injerto, aunque se asocien otras complicaciones teóricamente solucionables con el retrasplante.
- Existencia de sepsis.
- Daño neurológico (encefalopatía hepática grado III-IV).

- Fracaso de dos o más órganos.
- Recidiva tumoral.

### Inclusión del paciente en lista de espera para TH

- Se considera que ha llegado el momento del trasplante si se cumplen las siguientes premisas:

- ✧ La función hepática actual pronostica una peor supervivencia con el trasplante que sin él.
- ✧ Pacientes con insuficiencia hepática crónica parenquimatosa en fase descompensada, que han tenido alguna o varias de las complicaciones mayores de la cirrosis (hemorragia digestiva por varices esofágicas, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía).
- ✧ Indicación con buen funcionalismo: Child-A + hepatocarcinoma
- ✧ Prurito intratable
- ✧ Ascitis o hidrotórax intratable.

- Una vez concluido el estudio, según los criterios expresados en los acápites anteriores, y previa discusión colectiva en el servicio de Trasplantes, se decidirá la inclusión del enfermo en *lista de espera activa* para TH. Para ello el paciente será debidamente informado sobre su enfermedad, las probabilidades de supervivencia y complicaciones de la misma, y se le ofrecerá explicación detallada sobre el TH como posibilidad terapéutica en su caso. Igual información se le brindará al familiar, y se responderá a todas las preguntas y dudas que expresen ambos.
- Finalizado este paso, se deberá contar con el consentimiento informado del paciente y un familiar que actuará como testigo, anexándose a la historia clínica.
- A partir de este momento, el paciente se encontrará en lista de espera para TH, lo cual será comunicado a la Oficina Nacional de Coordinación de Trasplantes. Se le entregará al enfermo una constancia de esta inclusión, junto con consejos a seguir mientras espera el trasplante, y las instrucciones pertinentes para la obtención de donantes de plaquetas.

### Manejo del paciente en lista de espera

- Se evaluará mensualmente al paciente en la consulta, con complementarios que incluyan:
  - ⊕ Hematología básica
  - ⊕ Perfil hepático
  - ⊕ Función renal
  - ⊕ Estudio de la coagulación

- ⊞ Ultrasonido abdominal
- ⊞ Otros que sean requeridos según la patología de base
- Los pacientes cuyo estado lo necesite serán evaluados con mayor frecuencia, o serán ingresados para compensación de su hepatopatía en espera del trasplante.
- Se llevará un registro de sus complementarios y eventos clínicos durante este período.
- En cada consulta se evaluará el estadio de Child-Pugh-Turcotte en que se encuentra.

### ***Medidas generales***

- ***Soporte emocional***

Se evaluará el impacto psíquico de la enfermedad y el TH. Si se detecta un estado de ansiedad o depresión, que no puede ser controlado fácilmente, se remitirá al psicólogo o al psiquiatra colaborador del servicio de Trasplantes.

- ***Soporte nutricional***

La malnutrición acompaña con alta frecuencia a la cirrosis hepática y su presencia en pacientes trasplantados se relaciona con más morbilidad y peor pronóstico. En caso de pacientes malnutridos es importante instaurar una dieta apropiada antes del TH, con aporte calórico de 35 a 45 Kcal/kg/día, intentando suministrar de 1 a 1,5 g/kg/d de proteínas.

- ***Vacunación***

Deben vacunarse a los futuros receptores contra el VHB, por el riesgo de adquirir una hepatitis B post-TH a partir del órgano donante si el donante era anti-HBc positivo con o sin anti HBs, o menos probablemente por las transfusiones de sangre o derivados. Se empleará la vacuna recombinante de la hepatitis **B** (bulbo de 0,5 mL) de fabricación nacional, en esquema de pauta rápida (0, 1 y 2 meses), vía intramuscular. Es importante determinar el título de anti-HBs después de la vacunación (al mes de la última dosis >10 mU/mL), pues si no ha desarrollado anticuerpos no debe recibir un injerto anti-HBc positivo.

### ***Medidas en relación con la etiología de la hepatopatía***

- ***Etilismo***: una vez en lista es importante que los pacientes se mantengan abstemios, por lo que se excluirán si se demuestra recidiva de su alcoholismo. Para asegurarse de que cumplen bien las normas es aconsejable, además de un interrogatorio rutinario al paciente en cada visita, la valoración de los parámetros bioquímicos que pudieran indicar consumo de alcohol (GGT, triglicéridos).
- ***Cirrosis víricas***: en los pacientes con cirrosis por el virus de la hepatitis B bajo tratamiento con lamivudina se determinará la carga viral (DNA del VHB)

al mes de comenzar el tratamiento y posteriormente cada tres meses durante los 9 primeros meses, y posteriormente cada mes, si el paciente continua en lista de espera, ya que las resistencias son raras antes del décimo mes. Si aparece resistencia mientras está en lista se retirará de ésta. (Ver protocolos especiales para VHB y VHC).

- ***Carcinoma hepatocelular:*** si un paciente entra en lista por tener un CHC que cumple criterios de TH se debe valorar la posibilidad de diseminación o extensión extrahepática mientras está en lista.
  - ⊕ Dado que el tiempo de espera puede prolongarse, se puede valorar la realización de quimio embolización (ver acápite correspondiente a CHC).
  - ⊕ Si el tumor, pese al tratamiento pre-TH o sin él, aumenta a más de 5 cm, aparecen datos de trombosis portal, o aparecen más de 3 lesiones o una nueva lesión en el otro lóbulo, el trasplante no constituye una opción terapéutica en estos pacientes y, por tanto, se les retirará de lista de espera.
  - ⊕ En los pacientes en lista de espera por CHC se debe realizar un ***estudio de extensión*** cada tres meses, si permanecen más de este tiempo sin ser trasplantados o si se produce un aumento llamativo de las cifras de alfafetoproteína, que se dosificará mensualmente.
- ***Colangitis esclerosante primaria:*** en pacientes con CEP se controlará la enfermedad intestinal crónica, si la padece, mediante colonoscopia, y se evaluará la sospecha de colangiocarcinoma en cada revisión, siendo criterio de retirada de lista la confirmación de un colangiocarcinoma, con independencia del tamaño.
- ***Otras complicaciones***
  - ⊕ ***Ascitis:*** se mantendrá la dieta hiposódica y el uso de diuréticos: espironolactona 100 mg/día y furosemida 40 mg/día, dosis que se aumentarán progresivamente si la disminución de la ascitis es insatisfactoria (reducción de peso tras 3 días de tratamiento inferior a 200 g/día en los pacientes sin edemas o con edemas ligeros, e inferior a 1 kg/día en los que presenten edemas más marcados). La máxima dosis de diuréticos es de 160 mg de furosemida, y 400 mg de espironolactona.

En algunos pacientes puede presentarse ascitis refractaria, que se clasifica de la siguiente manera:

  - Resistente al tratamiento diurético (no se elimina completamente o tiene una recidiva precoz a pesar de la dieta hiposódica y el uso de diuréticos a dosis máxima).
  - Intratable por diuréticos (no puede ser satisfactoriamente eliminada o su recidiva precoz no puede ser evitada debido al desarrollo de complicaciones relacionadas con el uso de diuréticos).

El tratamiento de elección en estos casos es:

- Paracentesis terapéutica total, observando todas las medidas de antisepsia.
- Preservación de la volemia mediante el uso de albúmina según el volumen extraído (8 g por litro de ascitis).

*Como norma se realizará en todos los casos estudio citoquímico con conteo de neutrófilos, citológico y bacteriológico del líquido ascítico. La ascitis refractaria es una clara indicación de TH.*

⊕ **Peritonitis bacteriana espontánea** (PBE): si el paciente desarrolla una PBE mientras está en lista (conteo de neutrófilos en el líquido ascítico  $> 250/\text{mm}^3$ ), se considerará una contraindicación temporal de TH y no se replanteará el colocarlo nuevamente en lista hasta después de estar afebril y demostrarse en una nueva paracentesis, 48 horas después de la inicial, una disminución franca del número de neutrófilos.

- El tratamiento antimicrobiano se iniciará de inmediato de manera empírica con **cefotaxime**, considerado el fármaco de elección en estos casos, a dosis de 2 g cada 12 horas.
- Como alternativas podrán emplearse ceftriaxona 1-2 g/día, amoxicilina + ácido clavulánico o sulbactam, 1 g + 250 mg, cada 6-8 horas, evitando los aminoglucósidos en estos pacientes por su nefrotoxicidad. Se administrarán durante 5 días como mínimo.
- Posteriormente se le mantendrá, mientras esté en lista, con una **quinolona** (norfloxacino 400 mg o ciprofloxacina 500 mg oral en dosis diaria y de forma continua hasta el momento del trasplante).

⊕ **Encefalopatía hepática** (EH): es un trastorno en el que puede aparecer cualquiera de los signos neurológicos o psiquiátricos conocidos. El tratamiento de la EH consiste en medidas dirigidas a evitar la formación y el paso a la circulación de sustancias nitrogenadas intestinales, particularmente amoníaco. La primera medida, por lo tanto, es limitar - o eliminar- las proteínas de la dieta:

- Inicialmente se instaura dieta pobre en proteínas (0,5 g/kg/día), y aporte calórico suficiente mediante carbohidratos y lípidos, preferiblemente por vía oral, y si no es posible, parenteral (dextrosa 10 % con vigilancia de la glicemia).
- Se administrará lactulosa por vía oral, o a través de sonda, a dosis iniciales de 60-80 g repartidos en 3-4 tomas. Si las condiciones del paciente no permiten esa vía se preparan enemas con 200 g de lactulosa en 700 mL de agua, para aplicar cada 8-12 horas, con sonda con balón insuflable para aumentar el tiempo de retención.

*Ambas formas pueden asociarse en grados avanzados de EH o en casos con hemorragia digestiva que precise rápida evacuación*

La dosificación debe ajustarse para que el paciente tenga 2-3 deposiciones pastosas al día, evitándose la presentación de diarrea, y es necesario mantenerla incluso después de resuelto el cuadro encefalopático.

- Debe mantenerse al paciente en condiciones correctas de hidratación y perfusión, mediante fluidoterapia y transfusiones cuando éstas sean precisas, así como corregir el frecuente déficit vitamínico. Debe garantizarse la eliminación del factor o factores precipitantes mediante actuación sobre la causa de la hemorragia, corrección de desequilibrios electrolíticos, tratamiento de cuadros sépticos, o suspensión de diuréticos y de sedantes.

*Los cirróticos con encefalopatía crónica y estadio evolutivo avanzado son tributarios de trasplante hepático*

- ⊞ **Sangrado digestivo por hipertensión portal:** se realizará profilaxis primaria (del primer episodio de sangrado) en los pacientes con várices grado II-III con **propranolol** (40 mg), iniciando 20 mg cada 12 horas y aumentando la dosis hasta obtener reducción de la frecuencia cardíaca a no menos de 55 latidos por minuto o de 25 % con respecto a la frecuencia basal.
  - Evitar hipotensión significativa (no menos de 90 mm Hg de tensión sistólica).
  - Considerar las contraindicaciones habituales del tratamiento betabloqueador.
  - La evidencia científica actual no sustenta el uso de mononitrato de isosorbide como terapéutica única, aunque sí en asociación con el propranolol, a dosis de 10 mg cada 12 horas inicialmente, ajustando según los parámetros hemodinámicos antes mencionados
  - La prevención de la recidiva del sangrado por várices se efectuará mediante el tratamiento farmacológico ya descrito y las técnicas endoscópicas. La ligadura endoscópica de las várices se identifica como la técnica de elección, pues con ella se reporta una eficacia ligeramente superior a la obtenida con la esclerosis y un número significativamente menor de complicaciones. Pueden requerirse varias sesiones.
  - Cuando fracasa el tratamiento médico y endoscópico deben utilizarse técnicas derivativas quirúrgicas o de radiología vascular intervencionista como la derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPSP o TIPS, de sus siglas en inglés).

- ⊕ **Insuficiencia renal y síndrome hepatorenal:** se intentará evitar la descompensación severa del paciente, basado en la restricción del Na de la dieta y el uso de diuréticos. Está claro que la única solución del síndrome hepatorenal en estos casos es el TH, que debe efectuarse antes de que el deterioro de la función renal y sus consecuencias lo contraindique.

## Pre operatorio inmediato

### Preparación del paciente candidato a trasplante

- En cuanto se reciba la alerta de trasplante, localizar al paciente seleccionado de la lista de espera de acuerdo a los siguientes criterios:

- ⊕ Compatibilidad ABO:

<i>Tipo ABO</i>	<i>ABO idénticos</i>	<i>ABO compatibles no idénticos</i>	<i>ABO incompatible</i>
A	A	O	B, AB
B	B	O	A, AB
AB	AB	O, A, B	--
O	O	--	A, B, AB

- ⊕ Equivalencia aproximada de peso y talla donante/receptor: se calcula que el peso del hígado constituye 2 % del peso corporal total. El peso del hígado del donante puede ser hasta 50 % menor, o hasta 20 % mayor que el del receptor.
- ⊕ Prioridad del paciente según la gravedad de su estado.
- ⊕ La posibilidad de trasplante le será comunicada a este y a la familia por el coordinador, el hepatólogo o el cirujano del trasplante. Debe aclararse que la posibilidad no será real hasta que el equipo quirúrgico extractor no haya realizado la hepatectomía en el donante y confirme la validez del órgano.
- ⊕ Ingresar al paciente en el servicio de Trasplantes.
- ⊕ Recuperar la historia clínica, revisarla y puntualizar posibles alergias
- ⊕ Confeccionar la historia clínica de este ingreso, donde se adjuntarán la hoja de consentimiento informado y los estudios que se realicen. Explorar y registrar: tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura, peso corporal.
- ⊕ Suspender la vía oral desde el momento de localización del paciente.
- ⊕ Analítica:
  - Hemograma con diferencial

- Coagulograma completo (TP, TPT, plaquetas)
- Glicemia, creatinina, urea, proteínas, albúmina.
- TGO, TGP, bilirrubina total y directa
- Ionograma
- Suero de archivo: 10 mL de sangre en tubo heparinizado que será enviado a Microbiología
- ⊕ Electrocardiograma
- ⊕ Rx de tórax anteroposterior y lateral
- ⊕ El coordinador llamará a Banco de Sangre y reservará 20 U de glóbulos, 20 U de plasma, y 20 U de plaquetas.
- ⊕ *Los donantes de plaquetas localizados y tipificados previamente acudirán al hospital junto con el paciente.*
- ⊕ Asepsia y desinfección:
  - Enema de limpieza
  - Rasurado de tórax, abdomen, pubis e ingles
  - Ducha con jabón antiséptico
  - Cepillado de dientes
  - Se cubrirá al paciente con bata verde estéril, con las cintas hacia atrás y sin anudar.
- ⊕ Medicación: administrar una vez comunicada la validez del órgano por el equipo extractor y 15 minutos antes de conducir al paciente al quirófano las indicaciones hechas por el médico responsable de la preparación del paciente:
  - Solución de polimicina + nistatina + tobramicina: 15 mL, por v/o. En su defecto podrá administrarse nistatina (suspensión) 15 mL, aunque el efecto de descontaminación bacteriana del tubo digestivo de las otras drogas no será conseguido.
  - La profilaxis antimicrobiana de amplio espectro se iniciará durante la inducción anestésica (ver Protocolos de Anestesiología y Cirugía del servicio de Trasplantes).
- ⊕ El coordinador verificará la recepción de muestras del donante aportadas por el equipo extractor, y el envío a Microbiología del tubo con 10 cc de suero para archivo del donante (ver Protocolo de Extracciones Multiorgánicas del Servicio de Trasplantes).
- ⊕ Se verificará así mismo por el hepatólogo la presencia de Ac antiHBc en el donante, lo que determinará el uso de ese órgano en receptores con Ac anti



HBs positivos o Ac antiHBc positivo; en este último caso se tendrá en cuenta la necesidad de profilaxis contra la Hepatitis B de novo post trasplante.

- ⊕ En caso de no contar con receptores con marcadores serológicos de exposición previa al VHB, los órganos procedentes de donante con Ac antiHBc positivo no serán utilizados (ver protocolo para VHB).
- ⊕ El paciente será conducido al quirófano, y se dará curso al TH (ver Protocolos de Anestesiología y Cirugía del Servicio de Trasplantes).

### **Cuidados post operatorios inmediatos**

Ver Protocolo para el post operatorio inmediato del Trasplantado Hepático en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI-5).

### **Cuidados pos operatorios mediatos**

Luego de aproximadamente 5 días en Cuidados Intensivos, si no se producen complicaciones y existe estabilidad hemodinámica y respiratoria, se trasladará al paciente a la sala del servicio de Trasplantes. Se observarán escrupulosamente en todo momento las Normas de Funcionamiento del Servicio de Trasplantes (ver Anexo 10).

La estadía del paciente en la sala de Trasplantes será de aproximadamente 21 días, en dependencia de si se producen o no complicaciones y las características de estas. Los aspectos más importantes relacionados con el manejo mediatos del paciente trasplantado son:

- Evaluación diaria
- Tratamiento médico
- Protocolos especiales para hepatitis virales

### ***Evaluación diaria***

- Los médicos de asistencia (hepatólogo y cirujano) realizarán examen físico completo cada mañana, observando las normas referidas en el Anexo 10, e interrogarán al paciente sobre su estado general y síntomas que se presenten. Una evaluación similar será realizada en la tarde.
- Diariamente se medirá el débito urinario y de los drenajes abdominales, si existe alguno, y se describirán sus características. Si se utilizó tubo de Kehr (o sonda en T), se medirá el débito biliar en 24 horas y se precisarán las características de la bilis.
- El paciente debe ser pesado a diario, y en los casos que lo requieran (ascitis) deberá medirse el perímetro abdominal en cm con igual frecuencia.
- Los parámetros vitales serán evaluados por enfermería inicialmente cada 4 horas, extendiéndose este intervalo a 8 y 12 horas según la recuperación gradual del paciente.
- A su llegada a sala de Trasplantes se tomará muestras para cultivos:

- ⊕ Drenajes
- ⊕ Bilis
- ⊕ Orina
- ⊕ Sangre
- ⊕ Catéter venoso cuando sea retirado
- ⊕ Herida quirúrgica
- ⊕ Secreciones traqueobronquiales (si existen)

Estos cultivos se repetirán semanalmente o antes, si se produjera alguna complicación (fiebre, sepsis de la herida quirúrgica, tos húmeda, etc.)

- Diariamente se realizará extracción para complementarios:
  - ⊕ Hematología
  - ⊕ Coagulación
  - ⊕ Hemoquímica
  - ⊕ Perfil hepático
  - ⊕ Otros estudios que sean requeridos serán decididos e indicados por los médicos de asistencia según la evolución.

*Registrar los resultados en la hoja de seguimiento post TH en UCI y Sala*

- La determinación de ciclosporinemia ( $C_2$ ) se realizará dos veces por semana (ver acápite sobre inmunosupresión).
- El seguimiento radiológico del paciente se realizará de la siguiente manera:
  - ⊕ **Ultrasonido doppler color (USD-DC):** a las primeras 48 horas del TH, y luego semanalmente hasta el alta. Una mayor frecuencia será indicada según la evolución y complicaciones del paciente. En este estudio se prestará especial atención a:
    - Homogeneidad del parénquima hepático
    - Calibre de las vías biliares
    - Presencia de líquido o colecciones intrabdominales
  - El estudio doppler comprenderá la evaluación de:
    - Arteria hepática
    - Vena porta
    - Venas suprahepáticas
    - Cava
    - Precisando en lo posible las anastomosis vasculares
  - ⊕ **Radiografías de tórax:** se realizarán en sala con la frecuencia necesaria según la evolución del paciente (nunca menos de semanal).

- ⊕ En los pacientes con sonda en **T** se realizará colangiografía a través del mismo para evaluación de la vía biliar al séptimo día del TH.
- ⊕ La TAC y La RM no son procedimientos a realizar de rutina en el TH, a menos que se sospeche una complicación y el USD-DC o la colangiografía por la sonda en **T** no sean concluyentes.
- Se efectuará discusión colectiva diaria con los datos del pase de visita y los complementarios, en la que participarán los médicos del servicio y la jefa de enfermería, y otros especialistas que sean requeridos. En esta discusión se decidirá la conducta a seguir con el paciente.

### **Tratamiento médico**

- **Cuidados generales**

El primer aspecto a considerar en el tratamiento del paciente con TH son los cuidados generales a seguir para evitar las complicaciones infecciosas, el rechazo y otras a las cuales son más susceptibles.

Para ello, además de las explicaciones exhaustivas brindadas por los médicos de asistencia y enfermeros, se entregará al paciente y al familiar el folleto de ***Consejos para los pacientes con TH***, sobre el cual expresarán las dudas surgidas, que serán aclaradas por el personal médico antes del alta.

- **Inmunosupresión**

- ⊕ ***Ciclosporina A (CyA) Neoral®***

La primera dosis se administrará a las primeras 24 horas del trasplante. El cálculo inicial será de  $8 \pm 4$  mg/kg/día, dividida en dos dosis (06 y 18 horas), que serán administradas en la forma de suspensión (1 cc = 100 mg) a través de la sonda nasogástrica.

Para conseguir la mejor administración, la CyA Neoral en suspensión se diluirá en 20 mL de agua. Para arrastrar la cantidad retenida en la sonda, posteriormente a la administración, se realizará un lavado con otros 20 mL de agua.

Si el paciente necesita aspiración a través de la sonda, la CyA Neoral se administrará y se suspenderá la aspiración en las 6 horas siguientes, para facilitar la absorción del producto.

La administración a través de la sonda se mantendrá hasta que el paciente presente tolerancia oral, momento en que se comenzará a administrar por vía oral, bien en solución o en cápsulas, a la dosis mencionada que podrá incrementarse hasta 10-15 mg/kg/día, intentando lograr los niveles de ciclosporinemia en sangre que detallaremos más adelante. La vigilancia de posibles efectos y reacciones adversas (toxicidad renal y neurológica) debe ser estrecha, conduciendo incluso a la decisión de suspender el medicamento. En estos casos se valorará el uso de tacrolimus (Prograf).

La monitorización se realizará determinando la concentración de CyA en sangre a las 2 horas de su administración **(C2)**, **por** ser el método que mejor refleja la fase de absorción de la ciclosporina. Para esto se realizará extracción a las 8 horas dos veces por semana (lunes y jueves), y los niveles deseados en esta fase y hasta los tres primeros meses del trasplante oscilarán entre 0,8 y 1,0 µg/mL (ver Anexo 13).

#### ⊕ **Tacrolimus (Prograf®)**

En el pos trasplante inmediato será utilizado en los pacientes que presenten signos de toxicidad neurológica a la CyA.

La dosis a administrar será de 0,10- 0,15 mg/kg/día, dividida en dos dosis, y los niveles deseados serán de 10-20 ng/mL en el primer mes, y a partir de este de 5-15 ng/mL.

#### ⊕ **Metilprednisolona**

La dosis inicial será de 500 mg -1 g a infundir en 250 mL de dextrosa o NaCl 0.9 % al comenzar la fase anhepática

*Esta infusión deberá finalizar para el comienzo de la reperfusión (Ver protocolo Anestesiología).*

Posteriormente, se continuará como sigue:

Día	Dosis	Día	Dosis
1°	200 mg	60	10 mg
2°	160 mg	90	Tratar de retirar los corticoides a partir de los tres meses, en especial en trasplantados por cirrosis por VHC
3°	120 mg		
4°	80 mg		
5°	40 mg		
6°	30 mg		
7°	20 mg		

#### ⊕ **Micofenolato**

Las dosis iniciales deben administrarse dentro de las primeras 72 horas post-trasplante. Puede utilizarse cualquiera de las dos presentaciones disponibles, por lo que asignaremos micofenolato mofetil (CellCept, cápsulas de 500 o 250 mg) a la mitad de los casos, a razón de 1 g 2 veces al día, y micofenolato sódico (Myfortic, cápsulas de 360 mg) a la otra mitad, a razón de 720 mg 2 veces al día.

Deben vigilarse el recuento leucocitario y de plaquetas durante su administración, así como la aparición de efectos adversos digestivos, esto último especialmente con el uso de CellCept.

### ⊞ *Azatioprina*

Aunque el advenimiento del micofenolato ha relegado su uso, la consideramos como alternativa para casos con marcada intolerancia al CellCept o al Myfortic y que requieran el efecto de esta familia de medicamentos inmunosupresores (inhibidores de la síntesis de nucleótidos).

Desde el primer día, la dosis será de 100 mg, por v/o, dividida en dos dosis cada 12 horas, manteniéndose a lo largo del primer mes.

Únicamente, se disminuirá la dosis en caso de recuento leucocitario de 3000-4000, reducir a 50 mg; si es menor de 2000: suspender; y en casos con colestasis importante (aumento de FAL y GGT > de 4 veces el valor normal).

Al final del primer mes, la dosis se disminuirá a 50 mg/día, y a los 3 meses a 25 mg/día. Se intentará suspender a partir del primer año.

## ● *Profilaxis de las infecciones*

### ⊞ *Profilaxis antibacteriana peri operatoria*

- *Trifamox* (amoxicillin 1 g + sulbactam 500 mg): 1 bulbo, vía EV, cada 8 horas durante 5 días (se inicia desde la inducción anestésica).

En los casos con alergia a la penicilina se utilizará cefazolina 1 g cada 8 horas, vía EV. Puede extenderse según las condiciones del paciente, o si se realizan procedimientos invasivos como:

- ✧ Colangiografía por sonda en T
- ✧ CPRE
- ✧ Biopsia hepática en pacientes con colédocoyeyunostomía.

### ⊞ *Profilaxis antiviral*

- *Herpes simple*: no se realizará profilaxis universal, sino tratamiento precoz de las infecciones establecidas (reactivación de infecciones latentes o primoinfección transmitida por el injerto).
- *Citomegalovirus*: se realizará profilaxis y tratamiento anticipado en los siguientes casos:
  - ✧ Receptor IgG (-) y donante (+).
  - ✧ Pacientes politransfundidos.
  - ✧ Pacientes asintomáticos con alta replicación viral.
  - ✧ Receptores seropositivos con rechazo que requieren tratamiento antilinfocitario (OKT3, ATG).

El esquema será el siguiente:

- ✧ **Ganciclovir**: 5 mg/kg, ía EV, cada 12 horas, por 14 días a 3 meses.

La asociación de gammaglobulina hiperinmune en estos casos sigue siendo objeto de revisión, por lo que no la utilizaremos.

- ✧ **Valganciclovir** I: 900 mg/día, vía oral, por 100 días

Reporta mayor biodisponibilidad que ganciclovir, y puede cumplirse el tratamiento ambulatoriamente. Su costo es más elevado.

- **Virus hepatitis B**: la profilaxis en estos casos se realiza mediante la vacunación (ver acápite de manejo del paciente en lista de espera), y observando los criterios de selección del donante según el status serológico de este y el receptor.

#### ✚ **Profilaxis antifúngica**

- **Cándida, Aspergillus**

Se realizará profilaxis dirigida a los pacientes con elevado riesgo:

- ✧ Receptores con fallo hepático fulminante
- ✧ Asistencia ventilatoria > 7 días
- ✧ Estancia prolongada en la UCI
- ✧ Retrasplante
- ✧ Relaparatomía
- ✧ Antibióticos durante > 14 días
- ✧ Politransfusión: > 20 unidades de sangre.
- ✧ Fuga biliar

El esquema será el siguiente:

- ✧ **Fluconazol** : 100-400 mg/día (durante su uso se debe vigilar los niveles de CyA y la toxicidad neurológica), **o**
- ✧ **Anfotericín-B**: 1 mg/kg/día durante 5 días.
- ✧ **Nistatina**: el uso de antifúngicos no absorbibles (nistatina oral) ha mostrado resultados variables, pero lo utilizamos en la profilaxis de micosis orales y del tubo digestivo superior.
  - ◆ **Nistatina** (suspensión): 1 cucharada cada 8 horas (previo cepillado). Hacer buches y tragar.
- **Pneumocystis jiroveci**: (antes denominado *Pneumocystis carinii*; actualmente es considerado un hongo).

Se administrará profilaxis universal:

- ✧ **Cotrimoxazol** (trimetropin 80 mg + sulfametoxazol 400 mg): 2 tabletas 3 días por semana (lunes, miércoles, viernes) inmediatamente después del trasplante y durante 4 meses.

#### ⊞ **Profilaxis antiparasitaria**

- **Toxoplasma gondii**: el tratamiento con **cotrimoxazol** es igualmente efectivo contra el toxoplasma, incluso en los pacientes con alto riesgo (receptores seronegativos con donantes seropositivos).

#### ⊞ **Profilaxis de tuberculosis**

Se realizará profilaxis en los pacientes con los siguientes factores de riesgo:

- Conversión reciente a la prueba de la tuberculina (Mantoux positivo en dos fases, con induración  $\geq 5$  mm).
  - Antecedentes de tuberculosis (TB) incorrectamente tratada.
  - Contacto directo con un enfermo con TB no tratada.
  - Lesiones tuberculosas residuales o antiguas en la radiografía de tórax.
  - Factores de inmunosupresión sobreañadidos, como tratamiento antilinfocítico en pacientes con Mantoux positivo.
- ✧ **Isoniacida**: 300 mg/día durante un año. Se añadirá suplemento de Vitamina B6. Debe efectuarse vigilancia de posible hepatotoxicidad de la isoniácida.

#### • **Profilaxis de trombosis de la arteria hepática**

- ⊞ **Enoxiparina** (Jeringas 40 mg en 0,4 cc): se administrarán 0,3 – 0,4 cc vía Subcutánea (SC) cada 12 horas durante los primeros 15 días, iniciando a partir del 4º o 5º día siempre que el coagulograma y la ausencia de sangrado a cualquier nivel lo permitan.
- ⊞ **Aspirina** (Tabl 500 mg): ¼ tableta diario a partir de los 15 días si no existe contraindicación, y a continuar de manera especial si existe algún factor adicional predisponer a estado de hipercoagulabilidad o ateromatosis (diabetes, dislipidemia, hiperfibrinogenemia, etc.).

#### • **Profilaxis de alteraciones de mucosa gástrica y sangrado digestivo**

- ⊞ **Sucralfato**: 1 g cada 6-8 horas desde que se inicia la vía oral en el postoperatorio inmediato en UCI.
- ⊞ **Omeprazol** (Caps 20 mg): 1 tableta cada 12 horas desde el postoperatorio inmediato y durante 15 días. Si no existe ningún factor adicional, continuar entonces con 1 tableta 9:00 PM o con **Ranitidina** 150 mg cada 12 horas.

*La duración de este tratamiento dependerá de los factores individuales de cada paciente, como la duración y magnitud del tratamiento esteroideo, la*

*presencia de complicaciones adicionales y la coexistencia de otros factores causantes de alteración de la mucosa gastroduodenal*

## **Protocolos especiales para hepatitis virales**

### ***Virus hepatitis B (VHB)***

Ofrecemos aquí los aspectos más importantes referidos al VHB y el TH. (Para otros detalles relacionados, ver protocolo de Hepatitis por Virus B del servicio de Gastroenterología).

- ***Tratamiento antiviral pre TH***

- ✚ ***Para pacientes Ag HBs (+), Ag Hbe (+ o -) y DNA VHB (+)***

El objetivo del tratamiento pretrasplante es obtener la negativización del DNA- VHB. La administración de ***lamivudina*** durante períodos cortos de tiempo (1-6 meses) permite lograrlo, luego de lo cual puede colocarse al paciente en lista de espera en fase no virémica.

Es importante considerar que a partir del 6to mes de tratamiento existe un mayor riesgo de aparición de mutantes, con repositivización del DNA-VHB, lo cual obligaría a retirar al paciente de lista de espera. Por esta razón, se estimará el tiempo aproximado a permanecer en lista de espera para decidir el inicio del tratamiento.

- ***Lamivudina***: 150 mg/día. Seguimiento a través de DNA VHB.

- ***Tratamiento antiviral post TH*** (Profilaxis de reinfección por VHB pos TH)

- ✚ ***Para pacientes pre TH:***

- ***Ag HBs (+), Ag Hbe (+ / -), y DNA VHB (+)***

- ***Ag HBs (+), Ag Hbe (-), y DNA VHB (-)***

### ***Medidas generales***

- Evitar el tratamiento con esteroides muy prolongado y a altas dosis (ver acápite de inmunosupresión).

- En el caso del manejo del rechazo agudo, se prefieren dosis menores de metilprednisolona; por ejemplo, 500 mg en vez de 1 g).

### ***Tratamiento específico***

- ***Lamivudina*** asociada a ***gammaglobulina antihepatitis B***: (según Protocolo de Ensayo Clínico con Inmunoglobulina Humana Antihepatitis B cubana más Lamivudina).

***Inmunoglobulina humana antihepatitis B (IgHB) cubana*** (Bulbo de 50 mL 50 UI/mL). Se empleará de la siguiente forma:

- ✧ Día del trasplante (día 0), fase anhepática: 10 000 U, vía EV.

- ✧ 10 000 U vía EV, diarias, hasta el día 6 del TH.



- ✧ A partir del día 7: 2000 U IM una vez por semana hasta alcanzar niveles de Ac anti-HBsAg  $\geq 100$  U/L.
- ✧ En los pacientes con replicación viral y hepatocarcinoma los niveles de Ac a alcanzar serán de 200 U/L.
- ✧ Al alcanzar los niveles de Ac antes referidos se administrará 2000 U IM una vez al mes por tiempo indefinido, siempre que los niveles de Ac anti-HBsAg se mantengan según lo especificado para los casos de replicación viral y hepatocarcinoma.

**Lamivudina** (Tabletas de 150 mg):

- ✧ Una tableta vía oral al día desde el día 0 hasta un año post TH.

*De producirse reinfección (presencia de replicación viral, con DNA VHB positivo, lo cual se considera fracaso terapéutico): interrumpir tratamiento IgHB, mantener lamivudina y asociar otro antiviral (interferón  $\alpha$ , Adefovir)*

### **Hepatitis B recurrente**

La hepatitis B recurrente post TH se caracteriza por una marcada replicación del virus, expresada clínicamente en un episodio de hepatitis aguda luego de la positividad del AgHBs, con evolución posterior hacia la cronicidad de manera agresiva, llegando a la cirrosis en cortos períodos (1 ó 2 años).

La forma colestásica fibrosante conduce rápidamente a la insuficiencia hepática.

El tratamiento farmacológico de la hepatitis B post-trasplante es difícil debido al alto nivel de replicación viral, al tratamiento inmunosupresor asociado y a la rápida evolución de la hepatitis B después del trasplante hepático. La experiencia reportada en estos casos es aún limitada:

- **Interferón alfa:** 3 millones de unidades 3 días a la semana durante 4-6 meses. (a pesar de su efecto inmunoestimulante y la temida aparición de rechazo, este se ha reportado poco).
- **Lamivudina:** 150 mg diarios durante 1 año (se reporta mejoría histológica e incluso reversión de la hepatitis colestásica fibrosante; en tratamientos prolongados es frecuente la aparición de resistencias).
- **Retrasplante:** en los casos en que se produce cirrosis e insuficiencia hepática el retrasplante es la única opción terapéutica. Se garantizará la administración de lamivudina pre TH con el objetivo de negativizar el DNA del VHB de acuerdo a lo señalado en el acápite de tratamiento antiviral pre trasplante. Luego del TH, se continuará con la pauta señalada de profilaxis con IgHB más lamivudina.

### **Hepatitis B de novo**

Se define como la que aparece en pacientes sin evidencia de infección por el VHB previo al trasplante.

## Profilaxis

- **Vacunación** (Ver manejo del paciente en lista de espera)
- **Determinación del anti-HBc en el donante de órganos**; la mayoría de las hepatitis B *de novo* están en relación con un donante AgHBs-negativo pero anti-HBc-positivo, por lo que la determinación de este último marcador serológico resulta imprescindible actualmente.
- Se aceptará el donante anti-HBc-positivo para los receptores con Ac Anti-AgHBs (por vacunación o por exposición previa al VHB), en los que el riesgo es prácticamente nulo, o en los receptores con anti-HBc positivo aislado, en lo que el riesgo es muy bajo (10 %).



En este grupo de casos se realizarán controles serológicos periódicos (DNA VHB) post-TH cada 6 meses para detectar precozmente la aparición de hepatitis B, y en tal caso se establecerá el tratamiento antiviral de inmediato.

## Tratamiento antiviral

- Idem al tratamiento de la hepatitis B recurrente.

## En resumen

### Manejo de la infección por VHB en pacientes con TH

Receptor	Donante	Tratamiento pre TH	Tratamiento post TH
•Ag HBs (+) •Ag HBe (+) •DNA VHB (+)	Marcadores VHB (-)	Lamivudina	• IgHB • Lamivudina
•Ag HBs (+) •Ag HBe (-) •DNA VHB (+)	Marcadores VHB (-)	Lamivudina	• IgHB • Lamivudina o • Adefovir
•Ag HBs (+) •Ag HBe (-) •DNA VHB (-)	Marcadores VHB (-)	Ninguno	• IgHB • Lamivudina
•Sólo en receptores: •Ac Anti-AgHBs (+) • Ac anti-HBc (+)	Ac anti-HBc (+)  No tratamiento Ninguno  Tratamiento antiviral si Hepatitis B		

## Virus hepatitis C (VHC)

En el acápite correspondiente a la evaluación del paciente candidato a receptor nos referimos a los aspectos generales en el manejo pretrasplante del paciente con cirrosis por VHC. A continuación detallaremos los elementos referidos a la evolución post TH de estos casos.

- **Seguimiento post TH**

La reinfección por VHC es casi universal en los pacientes trasplantados por cirrosis relacionada con VHC. La hepatitis aguda del injerto por VHC puede aparecer después de la 3ra semana del TH, y cursar de manera asintomática. Puede expresarse como una disfunción del injerto, y presentar signos humorales e histológicos semejantes a los del rechazo, por lo que el acucioso examen de la biopsia hepática es imprescindible, aunque no siempre concluyente, para precisar el diagnóstico.

- ***Manejo de la inmunosupresión***

El rol de los inmunosupresores en la aparición más rápida y severa de la recidiva viral es ampliamente debatido en la actualidad. En general se describen los efectos deletéreos de los corticoesteroides y los anticalcineurínicos, señalándose de manera particular la posible acción antiviral del micofenolato. El uso de grandes dosis de corticoesteroides y de los anticuerpos monoclonales durante el tratamiento del rechazo debe ser evaluado o reducido en este grupo de pacientes.

### ***Hepatitis C recurrente establecida***

Se realizará tratamiento combinado interferón + rivabirina (Ver Protocolo de Hepatitis C del Servicio de Gastroenterología).

### ***Retrasplante***

En la medida en que aumenta el tiempo de supervivencia post TH en este grupo de pacientes se produce fallo del injerto con la consiguiente necesidad de retrasplante. Además de la polémica generalizada en este punto, generada por la escasez de donantes, se plantea que la mortalidad precoz post retrasplante es mayor en estos casos.

En los pacientes con fallo del injerto por recidiva del VHC en los cuales de todas maneras consideremos el retrasplante, debe realizarse este antes de un deterioro clínico significativo, prefiriendo evitarlo en casos con deterioro renal y con hiperbilirrubinemia < 170 µmol/L.

### ***Complicaciones***

- ***Complicaciones quirúrgicas***

- ⊕ Ver Protocolo Quirúrgico de trasplante hepático.

- ***Complicaciones relacionadas con el aloinjerto***

- ⊕ ***Disfunción primaria del injerto***

Se define como un inadecuado funcionamiento del injerto hepático en el postoperatorio inmediato, sin causa alguna conocida, tras un trasplante que por lo general transcurrió normalmente. Pueden distinguirse dos categorías:

- ***Pobre función inicial (PFI)***: el injerto logra mantener una función suficiente para evitar la muerte del paciente.

- **No función primaria o fallo primario (NFI):** el injerto no logra mantener con vida al enfermo; la única alternativa es el trasplante.

Clínicamente se produce encefalopatía hepática, producción mínima de bilis, coagulopatía, insuficiencia renal y multisistémica progresivas. Histológicamente se traduce en necrosis hepática sin complicación vascular. Puede sospecharse además cuando se recogen antecedentes relacionados con el donante como esteatosis hepática, edades extremas, estancia hospitalaria prolongada, y en los casos de isquemia fría del órgano de más de 18 horas.

### **Tratamiento**

- **PFI:** Prostaglandina E1 (PGE1) en infusión continua a través de un catéter venoso central diluyendo 500 µg de PGE-1 en 500 mL de dextrosa 5 %. La infusión se comienza a dosis de 10 µg/hora con incrementos de 10 µg/hora hasta un máximo de 0.6 µg/kg/hora, según aparezcan o no efectos secundarios. El tratamiento puede extenderse a una semana.
- **NFI:** trasplante precoz

- **Rechazo**

- ⊕ **Rechazo agudo**

- El rechazo agudo puede ocurrir alrededor del los 7-10 días después del trasplante, y en cualquier momento de la posterior evolución del paciente.
- Pueden existir signos clínicos como taquicardia, fiebre, malestar general, dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia, ascitis, pero la mayoría de las veces es asintomático.
- Puede existir elevación de las enzimas hepáticas, fundamentalmente FAL y GGT, además de la bilirrubina. Es excepcional que se dañe la función de síntesis. Deben vigilarse en el hemograma el porcentaje de eosinófilos; su elevación debe hacer sospechar el inicio de un rechazo agudo, al igual que la elevación de los linfocitos y monocitos.
- Debe sospecharse si previamente ha habido niveles subterapéuticos de inmunosupresión.

*De cualquier manera, el diagnóstico de rechazo no debe realizarse sin obtener la demostración histológica*

### **Principales datos histológicos:**

- |  |
|--|
| • Infiltrado inflamatorio portal mixto                                   |
| • Anormalidades del epitelio ductal de las ramas biliares interlobulARES |
| • Endotelitis (portal, vena centrolobulillar, o uno de ellos)            |

### *Graduación histológica del rechazo agudo*

<i>Consistente con rechazo</i>	● Infiltrado mononuclear portal con escasa evidencia de daño tisular
<i>Rechazo leve</i>	● Infiltrado mononuclear predominantemente. Daño del ducto biliar, con/sin inflamación sub endotelial
<i>Rechazo moderado</i>	● Infiltración portal mononuclear con daño biliar y desbordamiento en el lóbulo con/sin necrosis hepatocitaria periportal. No existe evidencia de arteritis ni necrosis centro-lobulillar o en puentes
<i>Rechazo grave</i>	● Importante inflamación portal con evidencia de hemorragia intersticial, necrosis hepatocitaria isquémica, o una de ellas, o arteritis inflamatoria (además de los hallazgos del rechazo leve y moderado).

### *Tratamiento del rechazo agudo*

- *Si cambios mínimos*, reajustar niveles hasta obtener el rango terapéutico del anticalcineurínico basal (CyA o Tacrolimus). En el resto de los grados:
  - ✧ Bolos de metilprednisolona: 0,5 g/día por 1-3 días (diluidos en 250 mL de solución salina fisiológica a durar 2 horas, con vigilancia estrecha de parámetros vitales, especialmente tensión arterial) y mantener después pauta descendente con prednisona oral durante 5-7 días.
- *Si el rechazo es corticorresistente:*
  - ✧ Sí el paciente toma ciclosporina-A (CyA): convertir a ***tacrolimus***: dosis inicial de 0,10 mg/kg/día, dividida en dos tomas, a ajustar según niveles.
  - ✧ Si ya está tomando tacrolimus: aumentar la dosis 1-2 mg cada 1-2 días hasta que las enzimas hepáticas mejoren o se alcancen niveles de 15-20 ng/mL. Estos resultados deben monitorearse 1-3 veces por semana, además de la creatinina, el potasio, la glicemia y el perfil lipídico.
  - ✧ Sin respuesta al tacrolimus: ***anticuerpos monoclonales OKT3***: como última opción. La dosis habitual es de 5 mg/día (2,5 mg si el peso es < 30 kg), en una dosis diaria por vía EV, durante 10-14 días. Puede administrarse por vena periférica.
  - ✧ Precauciones adicionales:
    - ◆ Premedicación con metilprednisolona: 500 mg por vía EV, 1 hora antes de la primera y segunda dosis.

- ◆ Difenhidramina: 25 mg + paracetamol 500 mg, por v/o, 1 hora antes de la dosis de OKT3 mientras dure el tratamiento.
- ◆ Paracetamol: 500 mg
- ◆ Profilaxis con ganciclovir (5 mg/kg/día)
- ◆ Contraindicado el OKT-3 en:
  - ◇ Insuficiencia cardiaca congestiva y sobrecarga de volumen
  - ◇ Antecedentes de convulsiones
  - ◇ Administración previa con títulos de Ac anti OKT3  $\geq 1/1000$
  - ◇ Hipersensibilidad al producto.
- ◆ Monitoreo de hemograma, función renal y hepática.
- ◆ Vigilancia estricta de enfermería y médica durante la administración del medicamento.

### ***Tratamiento del rechazo crónico***

#### ➤ ***Definición histológica del rechazo crónico:***

El rechazo crónico o ductopénico se caracteriza por:

- ✧ Histológicamente
  - ◆ Destrucción progresiva de los conductos biliares interlobulares
  - ◆ Arteriopatía obliterativa
- ✧ Clínicamente
  - ◆ Aparición de colestasis progresiva
  - ◆ Precedido generalmente por uno o varios episodios de rechazo agudo que no han respondido al tratamiento

Para el diagnóstico es ideal contar con biopsias hepáticas seriadas en las que se demuestre desaparición de los conductos biliares en 50 % o más de los espacios porta presentes en el cilindro, lo cual se corresponde con una fase tardía e irreversible. Cuando se detectan alteraciones del epitelio biliar como atrofia o picnosis, la ductopenia es aún menor de 50 %, y puede ser reversible.

### ***Tratamiento***

- ***Tacrolimus:*** con ausencia de conductos biliares interlobulares en la biopsia hepática y con niveles de bilirrubina  $> 340 \mu\text{mol/L}$  no se obtiene respuesta con el tratamiento farmacológico. En estos casos debe realizarse retrasplante lo más precozmente posible, antes de que se profundice el deterioro clínico del enfermo.

- ***Complicaciones extra hepáticas***

#### ⊞ *Complicaciones pulmonares*

- Atelectasia
- Derrame pleural
- Síndrome de Insuficiencia Respiratorio del Adulto
- Hipertensión pulmonar aguda y tromboembolismo pulmonar
- Sepsis respiratoria

#### ⊞ *Complicaciones neurológicas*

- Neurotoxicidad (convulsiones, trastornos de conciencia y del habla) por medicamentos (ciclosporina, tacrolimus, bloqueadores H, imipenem)
- Sepsis del SNC (bacteriana, micótica)
- Complicaciones dependientes de trastornos electrolíticos: milelinolisis pontina

#### ⊞ *Complicaciones renales*

- Insuficiencia renal aguda post TH.
- Nefrotoxicidad por medicamentos: ciclosporina, tacrolimus, aminoglucósidos) que puede conducir a la insuficiencia renal crónica.

#### ⊞ *Complicaciones infecciosas*

- Infecciones bacterianas, con más frecuencia precoces, en las dos primeras semanas post TH.
  - ✧ Localizaciones más frecuentes: hígado, vías biliares, cavidad peritoneal, sangre, herida quirúrgica, respiratorias.
  - ✧ Patógenos más frecuentes: grampositivos aerobios (estafilococos, estreptococos) y gramnegativos anaerobios (Pseudomonas, Escherichia coli, Enterobacter).
- Infecciones micóticas: mayor incidencia en las ocho primeras semanas post TH. Gérmenes más frecuentes: Cándida albicans, Aspergillus y mucorales.
- Infecciones virales: herpes simple, citomegalovirus, Epstein – Barr

### **Alta hospitalaria**

- En ausencia de complicaciones del injerto o extrahepáticas el paciente será egresado alrededor del día 21 post TH.

### **Seguimiento**

Se realizará en conjunto con el cirujano en consulta externa de la siguiente manera: la primera consulta será a los 7 días del alta hospitalaria, luego a los 15

días y después mensualmente durante el primer año y a partir del año la consulta será bimensual, extendiéndose luego este período a tres meses a partir de los tres años de trasplantado.

- Independientemente de su planificación, las consultas tendrán lugar toda vez que fueran necesarias.
- En cada consulta el paciente será sometido a un interrogatorio y examen físico minucioso y se le indicarán complementarios según el protocolo clínico de trasplante hepático.
- A los 3 meses del trasplante se ingresará al paciente en nuestro servicio y se le realizará una nueva colangiografía por la sonda en T. Si el estudio es normal, se procederá a retirar el tubo en T, y si después de ello la evolución es satisfactoria se le dará el alta al paciente a los 3 o 4 días previa realización de US el día antes del egreso.

## EVALUACIÓN Y CONTROL

<b>Indicadores de Estructura</b>		<b>Plan%</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
Recursos humanos	% personal (Cirujano verticalizado en TxH y personal auxiliar entrenado) especializado en el PA	95	95	--	< 80
Recursos materiales	% aseguramiento del instrumental y equipos médicos según PA	95	95	--	< 80
	% disponibilidad medicamentos expuestos en el PA	95	95	--	< 80
	% disponibilidad de los recursos para aplicar las investigaciones	95	95	--	< 80
Recursos Organiza- tivos	% disponibilidad del diseño orga- nizativo para aplicar el PA	95	95	--	< 80
	% pacientes con Planilla de Re- cogida Datos (PRD) del PA	100	100	-	<100
	% pacientes con PRD incluida en LA Base de Datos	100	100	-	<100
<b>Indicadores de procesos</b>		<b>Plan%</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
% pacientes TH en el pos en la UCI-5 con esta- día $\leq 4$ días si no complicaciones		>95	>95	90-95	< 90
% pacientes clasificados propuestos para técnica qgica adecuada por personal más calificado		>95	>95	90-95	< 90
% pacientes con TH con seguimiento al alta se- gún lo establecido en el protocolo de TxH		100	100	--	< 100
% pacientes candidatos a TxH procedentes de Gastroenterología que recibieron TxH		>95	>95	90-95	< 90
% pacientes con estadía pos trasplante en 21 días o menos		95 <21 d	95 <21 d	94-90 21-30 d	< 90 >30 d
<b>Indicadores de resultados</b>		<b>Plan%</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>



% pacientes con TxH con complicaciones infecciosas en los primeros 30 días trasplantado	≤ 10	≤ 10	10-15	>15
% pacientes con TxH con supervivencia al año de trasplantado	≥ 80	≥ 80	70-80	<70
% pacientes con TxH con supervivencia a los 5 años de trasplantado	≥ 68	≥ 68	58-68	<58
% pacientes con TxH con supervivencia del injerto de TxH al año	≥ 77	≥ 77	67-77	<67
% pacientes con TxH con supervivencia del injerto de TxH a los 5 años	≥ 55	≥ 55	45-55	<45
% pacientes fallecidos en los primeros 30 días del pos operatorio de TxH	≤ 10	≤ 10	10-15	>15

### Información a pacientes y familiares

- Información general sobre el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, procederes a los que debe ser sometido y consentimiento informado.
- Informe médico al alta con los acápites sobre confirmación del diagnóstico, tratamiento a seguir, pronóstico y mecanismo para el seguimiento.

### Bibliografía

1. Bruix J, Boix L, Sala M, Llovet JM. Focus on Hepatocelular Carcinoma. Cancer Cell 2004; 5: 215-19.
2. Carithers RL. AASLD Guidelines. Liver Transplantation. Liver Transplantation 2000; 6 (1): 122-35.
3. Devlin J, O'Grady J. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline. En BSG Guidelines in Gastroenterology; 2000.
4. Lucey MR. American Association for the Study of Liver Diseases 51st Annual Meeting and Postgraduate Course. Liver Transplantation and Hepatitis C infection. Day 1 - October 27, 2000.
5. Margarit C, Bilbao I. Farmacología de la medicación inmunosupresora. Aplicación clínica de la inmunosupresión. Indicaciones. Complicaciones. Protocolos Clínicos. En: Curso de actualización en trasplantes de órganos abdominales. Madrid. ONT. 2002: 69-79.
6. Mas A, Salmerón JM, Yost J. Applicability of liver transplantation in Fulminant Hepatic Failure. En: Arroyo V, Bosch J, Briux J, Ginès P, Navasa M, Rodés J (eds). Therapy in Hepatology. Barcelona, España, Ars Medica. 2001: 159.
7. Mazariegos GV, Molmenti EP, Kramer DJ. Complicaciones tempranas después del trasplante ortotópico de hígado. En: Santiago- Delfín EA, Ruiz-Speare JO (eds). Trasplante de órganos. 2ª Ed. México DF, JGH Editores.1999: 103.
8. Muñoz P, Burrillo A, Rodríguez C, Bouza E. Prevención de la infección en el trasplante de órgano sólido. En: Aguado J M, Fortún J, Gavalda J, Lumbreras C,

Pahissa A (eds). Infecciones en pacientes trasplantados. Segunda edición. Madrid, Elsevier España.2004:239

9. Ringe B. Transplantation for liver tumors. Current status. Liver 2002; 22: 1-7.
10. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares, 2004. Disponible en <http://www.aeeeh.org.com>
11. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Ket al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003; 124: 91-6.